

Voir l'item complet page 255
et sur larevuedupraticien.fr

Ce FOCUS attire votre attention
sur des points importants.

Traitement de l'hépatite C : des progrès thérapeutiques décisifs

Dr François Bailly, Dr Kerstin Hartig-Lavie, Dr Fanny Lebossé, Dr Marie Pagès-Ecochard, Pr Fabien Zoulim

Service d'hépatologie, hôpital de La Croix-Rousse, 69004 Lyon, France

fabien.zoulim@chu-lyon.fr

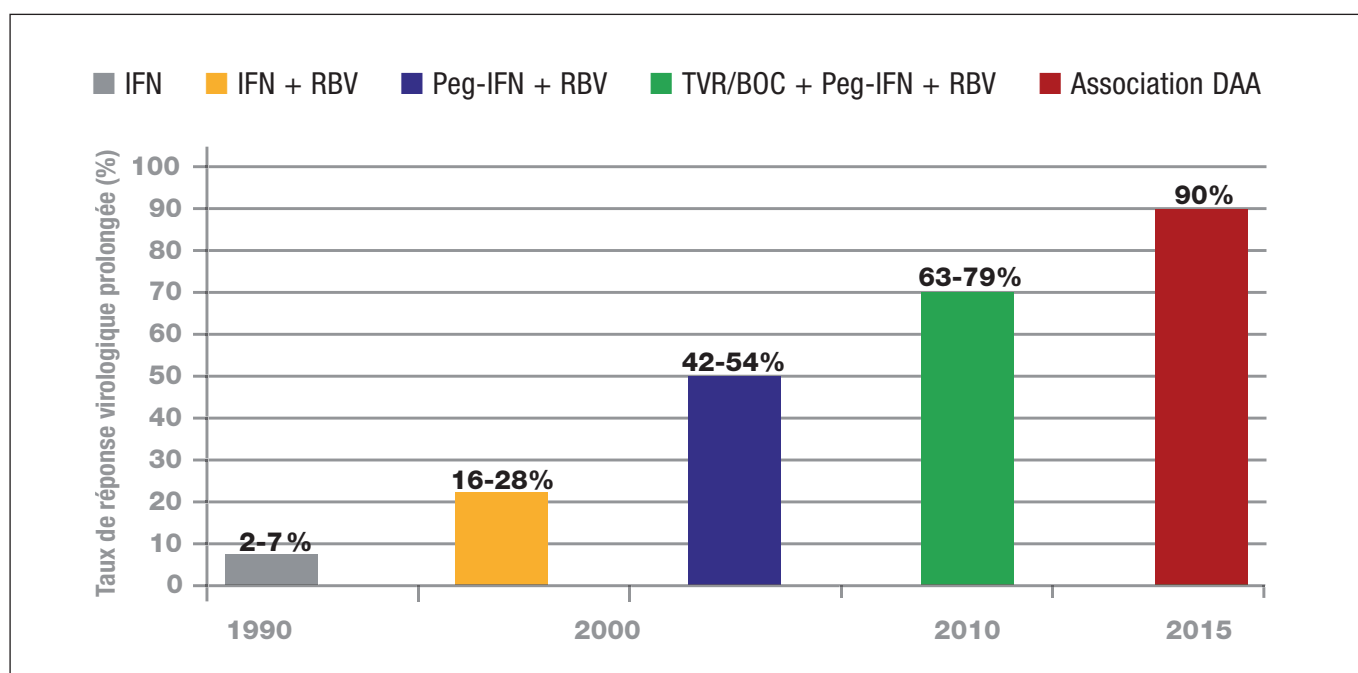


FIGURE Probabilité de guérison des hépatites chroniques C en fonction des traitements antiviraux disponibles.

BOC : bocéprévir ; DAA : antiviraux d'action directe ; IFN : interféron ; Peg : pégylé ; RBV : ribavirine ; TVR : télaprévir.

Depuis le début des années 2000, le traitement des hépatites chroniques C reposait sur l'association de l'interféron pégylé et de la ribavirine. Ce traitement, d'une durée de 6 à 12 mois, permettait de d'obtenir une réponse virologique prolongée, synonyme d'éradication virale, dans 30 à 80 % des cas en fonction du génotype et de la charge virale ou de facteurs liés à l'hôte (âge, sexe, sévérité de l'atteinte hépatique, syndrome métabolique, polymorphisme génétique...). Ses effets secondaires fréquents et parfois sévères et le retentissement psychosocial du traitement étaient des facteurs limitants et une cause d'échec fréquente. En 2011, les deux premiers antiviraux directs, inhibant la protéase du VHC ont été mis sur le marché. Ces deux médicaments (bocéprévir et télaprévir) sont uniquement actifs sur les virus de génotype 1, les plus fréquents et les plus difficiles à traiter par interféron et ribavirine. Dans ce groupe de patients, ils font passer la réponse virologique de 40 % à près de 80 % et permet-

tent dans certains cas de réduire la durée du traitement. Ils sont utilisés en association avec l'interféron pégylé et la ribavirine pendant 24 à 48 semaines. Leur tolérance est médiocre, et aux effets secondaires habituellement observés sous bithérapie peuvent s'associer un syndrome anémique parfois sévère et répondant mal à l'EPO, des troubles digestifs et des rashes cutanés. Ces deux médicaments ont permis de traiter et de guérir un certain nombre de malades de génotype 1, y compris des patients n'ayant pas répondu à la bithérapie. Cependant, leur mauvaise tolérance, en particulier chez les malades cirrhotiques, et le fait qu'ils ne soient actifs que dans un sous-groupe de malades (génotype 1) limitent leur intérêt chez un grand nombre de patients. Par ailleurs, les échecs à ces schémas thérapeutiques sont fréquemment associés à la présence ou à l'émergence de mutations virales conférant une résistance aux inhibiteurs de protéase.

À partir de la fin de l'année 2013, plusieurs nouveaux antiviraux directs de classes différentes sont arrivés au terme de leur développement et ont progressivement été mis à disposition des patients les plus graves. Ces molécules inhibent des sites enzymatiques variables du génome du VHC. À côté d'inhibiteurs de protéase de seconde génération, on retrouve des inhibiteurs de polymérase et des inhibiteurs de NS5A. Ces mécanismes d'action différents permettent de faire face au risque d'échappement virologique en lien avec l'émergence de mutants résistants en associant des molécules sans résistance croisée. Ces associations permettent ainsi d'envisager sans risque virologique des schémas thérapeutiques ne comportant plus d'interféron.

Ces nouvelles molécules qui seront progressivement disponibles pour un nombre croissant de malades en 2014 et 2015 représentent une véritable révolution dans le traitement des hépatites chroniques C. Pour la première fois, il est possible d'obtenir des taux d'éradication virale dans plus de 90 % des cas grâce à des associations thérapeutiques sans interféron avec une très bonne tolérance et des durées de traitement n'excédant pas 12 à 24 semaines. Ces traitements semblent aussi efficaces chez les malades les plus graves porteurs de cirrhose, et leur bonne tolérance rend leur utilisation possible chez la majorité des patients, y compris chez les transplantés de foie ou de rein.

Actuellement, deux molécules ont obtenu une AMM en France : un inhibiteur de polymérase, le sofosbuvir, et un inhibiteur de protéase, le siméprévir. Une troisième molécule, le daclatasvir, un anti-NS5A, est disponible dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation. Ces trois molécules sont actuellement réservées aux patients porteurs d'une atteinte hépatique évoluée et ont déjà permis d'obtenir des résultats spectaculaires, en particulier chez des malades présentant une réinfection virale C après transplantation hépatique. Elles devraient progressivement pouvoir permettre le traitement d'un plus grand nombre de patients dans les mois à venir. Parallèlement, plusieurs autres molécules antivirales vont prochainement terminer leur développement et seront progressivement disponibles en 2015 et 2016. Il est donc tout à fait réaliste de penser qu'au cours des deux prochaines années il sera possible de proposer un traitement antiviral très efficace et bien toléré à la majorité des malades atteints d'hépatite chronique C. •

F. Bailly déclare avoir participé à des interventions ponctuelles pour les entreprises Gilead, BMS, Jansen, Abbvie, Roche et MSD ; et avoir été pris en charge l'occasion de déplacement pour congrès par Gilead, BMS, Jansen, Roche. F. Lebossé déclare avoir participé à des interventions ponctuelles pour l'entreprise Gilead et avoir été prise en charge à l'occasion de déplacement pour congrès, par Gilead, Jansen, Roche. F. Zoulim déclare avoir participé à des interventions ponctuelles pour les entreprises BMS, Gilead Sciences, Janssen, Roche, Novira, Med Immune, Tekmira, Scynexis, Transgène, Abbvie, Merck. K. Hartig-Lavie et M. Pagès-Ecochard n'ont pas fourni de déclaration de lien d'intérêts.

Qu'est-ce qui peut tomber à l'examen ? Item 186, page 269

La démarche initiale devant une fièvre prolongée peut faire l'objet des premières questions d'un dossier qui pourrait ensuite se terminer sur la prise en charge, les complications et le suivi d'une des maladies au programme de l'ECN et citée dans ce chapitre.

CAS CLINIQUE

Monsieur X., 83 ans, consulte pour de la fièvre persistante depuis un mois. Il a pour antécédents une primo-infection tuberculeuse dans l'enfance, un prolapsus valvulaire mitral, une fibrillation atriale, une hypertension artérielle, un antécédent de thrombose veineuse il y a 3 mois, une arthrose et une épilepsie séquellaire d'un accident vasculaire cérébral. Son traitement associe amlodipine, hydrochlorothiazide, coumadine, carbamazépine, amiodarone.

La fièvre est quotidienne et ne s'associe à aucun autre symptôme qu'une baisse de l'état général associée à une perte de 5 kg. L'examen clinique révèle un état général altéré, un souffle systolique mitral à l'auscultation, et une douleur des épaules.

QUESTION N° 1

Quelle cause de fièvre suspectez-vous en priorité ? Pourquoi ?

QUESTION N° 2

Quels sont les deux examens à faire pour étayer ce diagnostic ?

QUESTION N° 3

Ces examens sont négatifs ou similaires aux antécédents. Quels autres diagnostics évoquez-vous ? Justifiez.

QUESTION N° 4

Quels examens prescrivez-vous en première intention ?

Retrouvez toutes les réponses et les commentaires sur www.etudiants.larevuedupraticien.fr